

**This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- **BLACK BORDERS**
- **TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- **FADED TEXT**
- **ILLEGIBLE TEXT**
- **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- **COLORLED PHOTOS**
- **BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS**
- **GRAY SCALE DOCUMENTS**

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁶ : A61K 31/55, 7/48	A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 97/17077 (43) Date de publication internationale: 15 mai 1997 (15.05.97)
<p>(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR96/01592</p> <p>(22) Date de dépôt international: 11 octobre 1996 (11.10.96)</p> <p>(30) Données relatives à la priorité: 95/13096 6 novembre 1995 (06.11.95) FR</p> <p>(71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): L'OREAL [FR/FR]; 14, rue Royale, F-75008 Paris (FR).</p> <p>(72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement): DE LACHARRIERE, Olivier [FR/FR]; 6, rue Edmond-Roger, F-75015 Paris (FR). BRETON, Lionel [FR/FR]; 14, rue de Satory, F-78000 Versailles (FR).</p> <p>(74) Mandataire: LHOSTE, Catherine; L'Oréal/DPI, 90, rue du Général-Roguet, F-92583 Clichy Cédex (FR).</p>		<p>(81) Etats désignés: CA, JP, NO, US, brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p>Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale.</i></p>
<p>(54) Title: TOPICAL COMPOSITION CONTAINING CAPSAZEPINE</p> <p>(54) Titre: COMPOSITION TOPIQUE CONTENANT DE LA CAPSAZEPINE</p> <p>(57) Abstract</p> <p>A topical composition containing capsazepine and particularly suitable for treating neurogenic skin disorders and diseases, especially painful and/or pruriginous diseases, as well as for treating sensitive skin and eyes. In particular, the composition is useful for preventing and/or controlling skin and/or eye irritation, itching, erythema and dysaesthesia and heating of the skin, eyes and mucosa, as well as for reducing the irritancy of an active substance having an irritant side-effect.</p> <p>(57) Abrégé</p> <p>L'invention se rapporte à une composition topique contenant de la capsazépine destinée notamment au traitement des désordres et des maladies de la peau d'origine neurogène, notamment des maladies douloureuses et/ou prurigineuses, ainsi qu'au traitement des peaux et yeux sensibles. Cette composition permet en particulier de prévenir et/ou lutter contre les irritations cutanées et/ou oculaires, les prurits, les érythèmes, les sensations dysesthésiques et d'échauffement de la peau, des yeux et des muqueuses ainsi que de diminuer l'action irritante d'un actif à effet secondaire irritant.</p>		

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AT	Arménie	GB	Royaume-Uni	MW	Malawi
AT	Autriche	GE	Géorgie	MX	Mexique
AU	Australie	GN	Guinée	NE	Niger
BB	Barbade	GR	Grèce	NL	Pays-Bas
BE	Belgique	HU	Hongrie	NO	Norvège
BF	Burkina Faso	IE	Irlande	NZ	Nouvelle-Zélande
BG	Bulgarie	IT	Italie	PL	Pologne
BJ	Bénin	JP	Japon	PT	Portugal
BR	Brsil	KE	Kenya	RO	Roumanie
BY	Bélarus	KG	Kirghizistan	RU	Fédération de Russie
CA	Canada	KP	République populaire démocratique de Corée	SD	Soudan
CF	République centrafricaine	KR	République de Corée	SE	Suède
CG	Congo	KZ	Kazakhstan	SG	Singapour
CH	Suisse	LI	Liechtenstein	SI	Slovénie
CI	Côte d'Ivoire	LK	Sri Lanka	SK	Slovaquie
CM	Cameroon	LR	Libéria	SN	Sénégal
CN	Chine	LT	Lituanie	SZ	Swaziland
CS	Tchécoslovaquie	LU	Luxembourg	TD	Tchad
CZ	République tchèque	LV	Lettonie	TG	Togo
DE	Allemagne	MC	Monaco	TJ	Tadjikistan
DK	Danemark	MD	République de Moldova	TT	Trinité-et-Tobago
EE	Estonie	MG	Madagascar	UA	Ukraine
ES	Espagne	ML	Mali	UG	Ouganda
FI	Finlande	MN	Mongolie	US	Etats-Unis d'Amérique
FR	France	MR	Mauritanie	UZ	Ouzbékistan
GA	Gabon			VN	Viet Nam

composition topique contenant de la capsaïcine

5 La présente invention concerne une composition cosmétique, dermatologique et/ou pharmaceutique destinée notamment à traiter, chez l'être humain, certains désordres cutanés et/ou maladies de la peau, notamment douloureuses et/ou prurigineuses.

Certaines de ces maladies sont actuellement traitées au moyen de corticoïdes locaux ou de photothérapie. Les corticoïdes sont très efficaces pour calmer les
10 symptômes de ces maladies mais, malheureusement, ils présentent des effets secondaires souvent très pénalisants comme des atrophies, des infections notamment mycotiques ou bactériennes. La photothérapie est, quant à elle, l'irradiation locale de la peau malade avec des UVA, après absorption d'une
15 substance photosensibilisante. Cette technique présente les inconvénients graves d'un photovieillissement pouvant entraîner le plus souvent des cancers de la peau. De plus, ce traitement n'est pas ambulatoire, obligeant les malades à se rendre couramment dans un centre spécialisé pendant toute la durée du traitement, ce qui est très contraignant et limite leur activité professionnelle et
20 leurs loisirs.

La présente invention a justement pour objet une composition topique permettant de traiter efficacement ces maladies cutanées, tout en remédiant à ces inconvénients.

25

Par ailleurs, il est connu que certaines peaux sont plus sensibles que d'autres. Or, les symptômes des peaux sensibles étaient jusqu'à présent mal caractérisés et personne ne connaissait exactement le processus mis en cause dans la sensibilité de la peau. Certains pensaient qu'une peau sensible était une peau qui
30 réagissait aux produits cosmétiques ou pharmaceutiques, d'autres qu'il s'agissait d'une peau qui réagissait à plusieurs facteurs extérieurs, pas forcément liés aux produits cosmétiques.

FEUILLE DE REMPLACEMENT (REGLE 26)

Certains tests ont été essayés pour tenter de cerner les peaux sensibles, par exemple des tests à l'acide lactique et au DMSO qui sont connus pour être des substances irritantes : voir par exemple l'article de K. Lammintausta et al., Dermatoses, 1988, 36, pages 45-49 ; et l'article de T. Agner et J. Serup, Clinical and Experimental Dermatology, 1989, 14, pages 214-217. Mais ces tests ne permettaient pas de caractériser les peaux sensibles.

Par ailleurs, on assimilait les peaux sensibles à des peaux allergiques.

10 Du fait de cette méconnaissance des caractéristiques des peaux sensibles, il était jusqu'à présent très difficile de les traiter, et on les traitait indirectement, par exemple en limitant, dans les compositions cosmétiques ou dermatologiques, l'emploi de produits à caractère irritant tels que les tensioactifs, les conservateurs ou les parfums.

15

Après de nombreux tests cliniques, le demandeur a su déterminer les symptômes liés aux peaux sensibles. Ces symptômes sont en particulier des signes subjectifs, qui sont essentiellement des sensations dysesthésiques. On entend par sensations dysesthésiques des sensations plus ou moins douloureuses ressenties dans une zone cutanée comme les picotements, fourmillements, démangeaisons ou prurits, brûlures, échauffements, inconforts, tiraillements, etc.

20

En outre, le demandeur a pu montrer qu'une peau sensible n'était pas une peau allergique. En effet, une peau allergique est une peau qui réagit à un agent extérieur appelé allergène, qui déclenche une réaction d'allergie. Il s'agit d'un processus immunologique qui ne se produit qu'en présence d'un allergène et qui ne touche que les sujets sensibilisés. La caractéristique essentielle de la peau sensible est selon le demandeur, au contraire, un mécanisme de réponse à des facteurs extérieurs, qui peut concerner tout individu, même si les individus dits à

25

30 p au sensible y réagissent plus vite que les autres. Ce mécanisme n'est pas immunologique.

Le demandeur a maintenant trouvé que les peaux sensibles pouvaient être scindées en deux grandes formes cliniques, les peaux irritables et/ou réactives, et les peaux intolérantes.

- 5 Une peau irritable et/ou réactive est une peau qui réagit par un prurit, c'est-à-dire par des démangeaisons ou par des picotements, à différents facteurs tels que l'environnement, les émotions, les aliments, le vent, les frottements, le rasoir, le savon, les tensioactifs, l'eau dure à forte concentration de calcaire, les variations de température ou la laine. En général, ces signes sont associés à une peau
10 sèche, avec ou sans dartres, ou à une peau qui présente un érythème.

- Une peau intolérante est une peau qui réagit par des sensations d'échauffement, de tiraillements, de fourmillements et/ou de rougeurs, à différents facteurs tels que l'environnement, les émotions, les aliments. En général, ces signes sont
15 associés à une peau hyperséborrhéique ou acnéique, avec ou sans dartres, et à un érythème.

- Les cuirs chevelus "sensibles" ont une sémiologie clinique plus univoque : les sensations de prurit et/ou de picotements et/ou d'échauffements sont
20 essentiellement déclenchés par des facteurs locaux tels que frottements, savon, tensioactifs, eau dure à forte concentration de calcaire, shampooings ou lotions. Ces sensations sont aussi parfois déclenchées par des facteurs tels que l'environnement, les émotions et/ou les aliments. Un érythème et une hyperséborrhée du cuir chevelu ainsi qu'un état pelliculaire sont fréquemment
25 associés aux signes précédents.

- Par ailleurs, dans certaines régions anatomiques comme les grands plis (régions inguinales, génitale, axillaires, poplitées, anale, sous-mammaires, plis du coude) et les pieds, la peau sensible se traduit par des sensations prurigineuses et/ou
30 des sensations dysesthésiques (échauffement, picotements) liées en particulier à la su ur, aux frottements, à la laine, aux tensioactifs, à l'eau dure à forte concentration en calcaire et/ou aux variations de température.

Pour déterminer si une peau est sensible ou non, le demandeur a également mis au point un test. Il a, en effet trouvé de manière surprenante qu'il existait un lien entre les personnes à peau sensible et celles qui réagissaient à une application topique de capsaïcine.

Ce test à la capsaïcine consiste à appliquer sur environ 4 cm² de peau 0,05 ml d'une crème contenant 0,075 % de capsaïcine et à noter l'apparition de signes subjectifs provoqués par cette application, tels que picotements, brûlures et démangeaisons. Chez les sujets à peaux sensibles, ces signes apparaissent entre 3 et 20 minutes après l'application et sont suivis de l'apparition d'un érythème qui débute à la périphérie de la zone d'application.

La capsaïcine provoque un relargage des neuropeptides, et en particulier des tachykinines qui proviennent de terminaisons nerveuses de l'épiderme et du derme. Les manifestations dysesthésiques qui sont provoquées par la libération et/ou la synthèse et ou la fixation des ses neuropeptides sont dites "neurogènes".

Le demandeur a maintenant découvert qu'en intervenant sur les récepteurs cutanés et oculaires sensibles à la capsaïcine, on pouvait obtenir un effet préventif et/ou curatif des maladies cutanées et/ou des muqueuses et/ou ophtalmologiques liées à la libération et/ou synthèse et/ou fixation des neuropeptides comme le zona, l'eczéma, les peaux et yeux sensibles, les prurits et maladies prurigineuses, l'herpès, les dermatites atopiques ou de contact, les lichens, les prurigos, les érythèmes en particulier solaires, les piqûres d'insectes, la rosacée, les conjonctivites, les uvéites, les douleurs cutanées ou oculaires, les irritations.

Pour traiter les symptômes associés à ces maladies cutanées et aux peaux ou yeux sensibles, chez l'homme, le demandeur a envisagé d'utiliser de la capsazépine. Il a en effet constaté de manière surprenante que l'incorporation de capsazépine dans une composition à application topique permettait d'éviter

l'irritation, les sensations dysesthésiques, les prurits et les désordres de la peau mentionnés ci-dessus.

La présente invention a donc pour objet une composition topique contenant, dans
5 un milieu topiquement et physiologiquement acceptable, de la capsazépine et au moins un actif à effet secondaire irritant..

Elle a aussi pour objet l'utilisation de la capsazépine dans ou pour la fabrication d'une composition topique contenant un milieu cosmétiquement et/ou
10 dermatologiquement acceptable, de la capsazépine pour prévenir et/ou lutter contre les douleurs cutanées, notamment d'origine neurogène, et plus particulièrement les douleurs du zona et en particulier les douleurs post-zostériennes, les douleurs « fantomatiques » après amputation de membre, l s douleurs dues à des brûlures et d'une façon générale les douleurs cutanées dues
15 à une agression de la peau (piqûre d'insecte, coup de soleil, piquûre de méduse, etc.).

Ainsi, la présente invention a encore pour objet l'utilisation de la capsazépine, dans ou pour la fabrication d'une composition à application topique pour prévenir
20 et/ou lutter contre les irritations cutanées et/ou oculaires, les érythèmes, les prurits, les sensations d'échauffement et/ou de dysesthésie de la peau, des yeux ou des muqueuses, notamment de l'être humain.

Elle a encore pour objet l'utilisation de la capsazépine, dans ou pour la fabrication
25 d'une composition à application topique pour prévenir et/ou lutter contre les symptômes liés au zona, à l'eczéma, aux peaux ou yeux sensibles, aux maladies prurigineuses, aux prurits, à l'herpès, aux dermatites atopiques ou de contact, aux lichens, aux prurigos, aux piquûres d'insectes, à la rosacée, aux conjonctivites, aux uvéites, notamment de l'être humain.

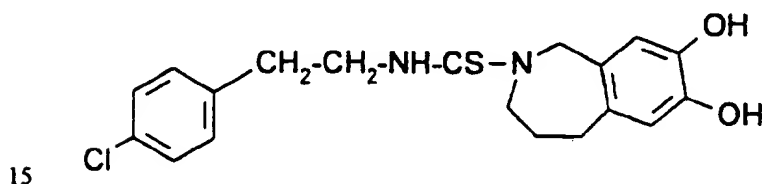
30

La présente invention a également pour objet l'utilisation de la la capsaz ' pine n tant qu'agent anti-irritant dans ou pour la fabrication d'une composition topique.

Les signes cliniques de la peau sensible selon le demandeur sont essentiellement subjectifs : picotements, fourmillements, prurits, tiraillements, échauffements, et ils s'associent parfois à des érythèmes. Ces signes sont dus à des facteurs extérieurs aspécifiques.

Un milieu cosmétiquement, dermatologiquement ou physiologiquement acceptable est, selon l'invention, un milieu compatible avec la peau, y compris le cuir chevelu, les ongles, les muqueuses, les yeux et les cheveux. La composition de l'invention peut donc être appliquée sur tout le visage, le cou, les cheveux et les ongles, ou toute autre zone cutanée du corps.

La capsazépine est une molécule organique de formule suivante :



Dans les compositions selon l'invention, la capsazépine est utilisée de préférence en une quantité allant de 0,000001 à 5 % en poids par rapport au poids total de la composition, et en particulier en une quantité allant de 0,0001 à 0,5 % en poids par rapport au poids total de la composition.

Les compositions selon l'invention peuvent se présenter sous toutes les formes galéniques normalement utilisées pour une application topique, notamment des solutions aqueuses, hydroalcooliques ou huileuses ou dispersions du type lotion ou sérum, des émulsions de consistance liquide ou semi-liquide du type lait, 5 obtenues par dispersion d'une phase grasse dans une phase aqueuse (H/E) ou inversement (E/H), ou des suspensions ou émulsions de consistance molle du type crème, pommade ou gel aqueux ou anhydres, ou encore des microgranulés, ou des dispersions vésiculaires de type ionique et/ou non ionique. Ces compositions sont préparées selon les méthodes usuelles.

10

Ces compositions constituent notamment des crèmes de nettoyage, de protection, de traitement ou de soin pour le visage, pour les mains, pour les pieds, pour les grands plis anatomiques ou pour le corps, (par exemple crèmes de jour, crèmes de nuit, crèmes démaquillantes, crèmes de fond de teint, crèmes 15 après-solaires), des fonds de teint fluides, des produits (laits) de démaquillage, des laits corporels de protection ou de soin, des laits ou lotions après-solaires, des lotions, gels ou mousses pour le soin de la peau, comme des lotions de nettoyage, des lotions de bronzage artificiel, des compositions pour le bain, des compositions désodorisantes contenant un agent bactéricide, des gels ou lotions 20 après-rasage, des crèmes épilatoires, des compositions contre les piqûres d'insectes, des compositions anti-douleur.

25

Les compositions selon l'invention peuvent également consister en des préparations solides constituant des savons ou des pains de nettoyage.

30

Elles peuvent être également utilisées pour les cheveux sous forme de solutions aqueuses, alcooliques ou hydroalcooliques, ou sous forme de crèmes, de gels, d'émulsions, de mousses ou encore sous forme de compositions pour aérosol contenant également un agent propulseur sous pression.

La capsazépine peut donc être incorporée dans diverses compositions pour soins et traitements capillaires, et notamment des shampooings, des lotions de mise en

plis, des lotions traitantes, des crèmes ou des gels coiffants, des compositions de teintures (notamment teintures d'oxydation) éventuellement sous forme de shampooings colorants, des lotions restructurantes pour les cheveux, des compositions de permanente (notamment des compositions pour le premier
5 temps d'une permanente), des lotions ou des gels antichute, etc.

Pour une application à visée thérapeutique concernant les yeux, les compositions de l'invention peuvent se présenter sous forme de collyre, de pommade ou de solution de lavage oculaire. Pour une application cosmétique, les compositions
10 peuvent constituées des crèmes de soin ou de protection des yeux sensibles, des laits ou lotions de nettoyage ou de démaquillage des yeux sensibles, des produits de maquillage des yeux comme des crayons, des mascaras, des eye-liners, des fards à paupières.

15 Les compositions cosmétiques de l'invention peuvent aussi être à usage bucco-dentaire, par exemple une pâte dentifrice. Dans ce cas, les compositions peuvent contenir des adjuvants et additifs usuels pour les compositions à usage buccal et notamment des agents tensioactifs, des agents épaississants, des agents humectants, des agents de polissage tels que la silice, divers ingrédients actifs
20 comme les fluorures, en particulier le fluorure de sodium, et éventuellement des agents édulcorants comme le saccharinate de sodium.

Les quantités des différents constituants des compositions selon l'invention sont celles classiquement utilisées dans les domaines considérés.

25

Lorsque la composition de l'invention est une émulsion, la proportion de la phase grasse peut aller de 5 % à 80 % en poids, et de préférence de 5 % à 50 % en poids par rapport au poids total de la composition. Les huiles, les émulsionnants et les coémulsionnants utilisés dans la composition sous forme d'émulsion sont
30 choisis parmi ceux classiquement utilisés dans le domaine cosmétique. L'émulsionnant et le coémulsionnant sont présents, dans la composition, en une proportion allant de 0,3 % à 30 % en poids, et de préférence de 0,5 à 30 % en

poids par rapport au poids total de la composition. L'émulsion peut, en outre, contenir des vésicules lipidiques.

De façon connue, la composition de l'invention peut contenir également d s
5 adjuvants habituels dans le domaine considéré, tels que les gélifiants hydrophiles ou lipophiles, les actifs hydrophiles ou lipophiles, les conservateurs, l s
antioxydants, les solvants, les parfums, les charges, les filtres et les matières colorantes, les absorbeurs d'odeur, les pigments. Les quantités de ces différents adjuvants sont celles classiquement utilisées dans le domaine considéré, et par
10 exemple de 0,01 % à 20 % du poids total de la composition. Ces adjuvants, selon leur nature, peuvent être introduits dans la phase grasse, dans la phase aqueuse et/ou dans les sphérules lipidiques.

Comme huiles utilisables dans l'invention, on peut citer les huiles minérales (huile
15 de vaseline), les huiles végétales (fraction liquide du beurre de karité, huile de tournesol), les huiles animales (perhydrosqualène), les huiles de synthèse (huile de Purcellin), les huiles siliconées (cyclométhicone) et les huiles fluorées (perfluoropolyéthers). On peut ajouter à ces huiles des alcools gras et des acides gras (acide stéarique) ainsi que des cires (paraffine, carnauba, cire d'abeilles).

20

Comme émulsionnants utilisables dans l'invention, on peut citer par exemple le stéarate de glycérol, le polysorbate 60 et le mélange de PEG-6/PEG-32/Glycol Stéarate vendu sous la dénomination de Tefose^R 63 par la société Gattefosse.

25 Comme solvants utilisables dans l'invention, on peut citer les alcools inférieurs, notamment l'éthanol et l'isopropanol.

Comme gélifiants hydrophiles, on peut citer les polymères carboxyviniliques (carbomer), les copolymères acryliques tels que les copolymères
30 d'acrylates/alkylacrylates, l s polyacrylamides, les polysaccharides tels que l'hydroxypropylcellulose, les gommes naturelles et les argiles, et, comme gélifiants lipophiles, on peut citer les argiles modifiées comme les bentones, les

sels métalliques d'acides gras comme les stéarates d'aluminium, la silice hydrophobe, les polyéthylènes et l'éthylcellulose.

Comme actifs hydrophiles, on peut utiliser les protéines ou les hydrolysats de protéine, les acides aminés, les polyols, l'urée, l'allantoïne, les sucres et les dérivés de sucre, les vitamines hydrophiles et les extraits végétaux et bactériens.

Comme actifs lipophiles, on peut utiliser le rétinol (vitamine A) et ses dérivés, le tocophérol (vitamine E) et ses dérivés, les acides gras essentiels, les céramides, les huiles essentielles.

On peut, entre autres, associer la capsazépine à des agents actifs destinés notamment à la prévention et/ou au traitement des affections cutanées ci-dessus.

Parmi ces agents actifs, on peut citer à titre d'exemple :

- les agents modulant la différenciation et/ou la prolifération et/ou la pigmentation cutanée tels que l'acide rétinoïque et ses isomères, le rétinol et ses esters, la vitamine D et ses dérivés, les oestrogènes tels que l'estradiol, l'acide kojique ou l'hydroquinone ;
- les antibactériens tels que le phosphate de clindamycine, l'érythromycine ou les antibiotiques de la classe des tétracyclines ;
- les antiparasitaires, en particulier le métronidazole, le crotamiton ou les pyréthrinoides ;
- les antifongiques, en particulier les composés appartenant à la classe des imidazoles tels que l'éconazole, le kétoconazole ou le miconazole ou leurs sels, les composés polyènes, tels que l'amphotéricine B, les composés de la famille des allylamines, tels que la terbinafine, ou encore l'octopirox ;
- les agents anti-inflammatoires stéroïdiens, tels que l'hydrocortisone, le valérate de bétaméthasone ou le propionate de clobétasol, ou les agents anti-inflammatoires non-stéroïdiens tels que l'ibuprofène et ses sels, le diclofénac et ses sels, l'acide acétylsalicylique, l'acétaminophène ou l'acide glycyrrhétinique ;
- les agents anesthésiques tels que le chlorhydrate de lidocaïne et ses dérivés ;

- les agents antiprurigineux comme la thénaldine, la triméprazine ou la cyproheptadine ;
- les agents antiviraux tels que l'acyclovir ;
- les agents kératolytiques tels que les acides alpha- et bêta-hydroxy-carboxyliques ou bêta-cétocarboxyliques, leurs sels, amides ou esters et plus
5 particulièrement les hydroxyacides tels que l'acide glycolique, l'acide lactique, l'acide salicylique, l'acide citrique et de manière générale les acides de fruits, et l'acide n-octanoyl-5-salicylique ;
- les agents anti-radicaux libres, tels que l'alpha-tocophérol ou ses esters, l s
10 superoxyde dismutases, certains chélatants de métaux ou l'acide ascorbique et ses esters ;
- les antiséborrhéiques tels que la progestérone ;
- les antipelliculaires comme l'octopirox ou la pyrithione de zinc ;
- les antiacnéiques comme l'acide rétinoïque ou le peroxyde de benzoyle.

15

Selon l'invention, la capsazépine est associée à des actifs à effet secondaire irritant utilisés couramment dans le domaine cosmétique ou dermatologique. La présence de la capsazépine dans une composition contenant un actif ayant un effet irritant permet d'atténuer fortement, voire de supprimer cet effet irritant.

20

En particulier, les actifs à effet secondaire irritant sont choisis parmi les α -hydroxyacides, les β -hydroxyacides, les α -cétoacides, les β -cétoacides, les rétinoïdes, les anthralines, les anthranoïdes, les peroxydes, le minoxidil, les sels de lithium, les antimétabolites, la vitamine D et ses dérivés, les sels d'aluminium,
25 les tensioactifs, les agents réducteurs, les agents oxydants, les bases fortes (ammoniaque, monoéthanolamine), les acides forts.

La présente invention a en outre pour objet un procédé de traitement cosmétique ou dermatologique, caractérisé par le fait que l'on applique sur la peau, les yeux,
30 les cheveux, et/ou les muqueuses, une composition telle que décrite ci-dessus contenant de la capsazépine dans un milieu cosmétiquement acceptable.

Le procédé de traitement de l'invention peut être mis en oeuvre notamment en appliquant les compositions hygiéniques ou cosmétiques telles que définies ci-dessus, selon la technique d'utilisation habituelle de ces compositions. Par exemple : application de crèmes, de gels, de sérums, de lotions, de laits de
5 démaquillage ou de compositions après-solaires sur la peau ou sur les cheveux secs, application d'une lotion pour cheveux sur cheveux mouillés, de shampoings, ou encore application de dentifrice sur les gencives.

Les exemples suivants illustrent l'invention. Dans ces exemples, les proportions
10 indiquées sont des pourcentages en poids.

Exemple 1 : lotion démaquillante pour le visage

	Capsazépine	0,03
15	Antioxydant	0,05
	Isopropanol	40,00
	Conservateur	0,30
	Eau	qsp 100 %

20

Exemple 2 : Crème de soin du visage (émulsion huile-dans-eau)

	Capsazépine	0,02
	Stéarate de glycérol	2,00
25	Polysorbate 60 (Tween 60 vendu par la société ICI)	1,00
	Acide stéarique	1,40
	Triéthanolamine	0,70
	Carbomer	0,40
	Fraction liquide du beurre de karité	12,00
30	Perhydrosqualène	12,00
	Antioxydant	0,05
	Parfum	0,5

Conservateur	0,30
Eau	qsp 100 %

5 Exemple 3 : Shampoing

Lauryl éther sulfate de sodium et de magnésium à 4 moles d'oxyde d'éthylène, vendu sous le nom de TEXAPON ASV par HENKEL (tensioactif anionique)		6,50
10 Capsazépine		0,02
Hydroxypropylcellulose (Klucel H vendu par la société Hercules)		1,00
Parfum		0,50
Conservateur		0,30
15 Eau		qsp 100 %

Exemple 4 : Crème de soin antirides pour le visage (émulsion huile-dans-eau)

20 Capsazépine	0,03
Stéarate de glycérol	2,00
Polysorbate 60 (Tween 60 vendu par la société ICI)	1,00
Acide stéarique	1,40
Acide n-octanoyl-5-salicylique	0,50
25 Triéthanolamine	0,70
Carbomer	0,40
Fraction liquide du beurre de karité	12,00
Perhydrosqualène	12,00
Antioxydant	0,05
30 Parfum	0,5
Conservateur	0,30
Eau	qsp 100 %

Exemple 5 : Gel émulsionné de soin contre les piqûres d'insectes (émulsion huile-dans-eau)

5	Cyclométhicone	3,00
	Huile de Purcellin (vendue par la Société Dragocco)	7,00
	PEG-6/PEG-32/Glycol Stéarate (Tefose ^R 63 de Gattefosse)	0,30
10	Capsazépine	0,15
	Conservateur	0,30
	Parfum	0,40
	Carbomer	0,60
	Crotamiton	5,00
15	Acide glycyrrhétinique	2,00
	Alcool éthylique	5,00
	Triéthanolamine	0,20
	Eau	qsp 100 %

20

Exemple 6 : Gel anti-douleur, notamment pour les douleurs associés au zona

	Capsazépine	0,30
	Hydroxypropylcellulose (Klucel H vendu par la société	
25	Hercules)	1,00
	Antioxydant	0,05
	Chlorhydrate de lidocaïne	2,00
	Isopropanol	40,00
	Conservateur	0,30
30	Eau	qsp 100 %

Exemple 7 : Crème de soin de la rosacée pour le visage (émulsion huile-dans-eau)

	Capsazépine	0,25
5	Stéarate de glycérol	2,00
	Polysorbate 60 (Tween 60 vendu par la société ICI)	1,00
	Acide stéarique	1,40
	Métronidazole	1,00
	Triéthanolamine	0,70
10	Carbomer	0,40
	Fraction liquide du beurre de karité	12,00
	Huile de vaseline	12,00
	Antioxydant	0,05
	Parfum	0,5
15	Conservateur	0,30
	Eau	qsp 100 %

Exemple 8 : Crème de soin des peaux sensibles contre l'érythème solaire
(émulsion huile-dans-eau) ou pour traiter les symptômes liés au zona

	Capsazépine	0,25
	Stéarate de glycérol	2,00
	Polysorbate 60 (Tween 60 vendu par la société ICI)	1,00
25	Acide stéarique	1,40
	Acide glycyrrhétinique	2,00
	Triéthanolamine	0,70
	Carbomer	0,40
	Fraction liquide du beurre de karité	12,00
30	Huil de tournesol	10,00
	Antioxydant	0,05
	Parfum	0,5

Conservateur

0,30

Eau

qsp 100 %

Exemple 9 : Collyre oculaire

5

Capsazépine

0,03

Excipient

qsp 100

Chlorure de sodium

Borate de sodium

10 Polysorbate 80

Acide borique

Eau

REVENDEICATIONS

1. Composition topique contenant, dans un milieu topiquement et physiologi-
5 quement acceptable, de la capsazépine et au moins un actif à effet secondaire imitant.
2. Composition selon la revendication précédente, caractérisée en ce que la
capsazépine est utilisée en une quantité allant de 0,000001 à 5 % en poids par
10 rapport au poids total de la composition.
3. Composition selon la revendication précédente, caractérisée en ce que la
capsazépine est utilisée en une quantité allant de 0,0001 à 0,5 % en poids par
rapport au poids total de la composition.
- 15 4. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que le milieu physiologiquement acceptable est une solution aqueuse, huileuse ou hydroalcoolique, une émulsion eau-dans-huile, une émulsion huile-dans-eau, une microémulsion, un gel aqueux, un gel anhydre, un
20 sérum, une dispersion de vésicules.
5. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que l'actif à effet secondaire irritant est choisi parmi les α -hydroxyacides, les β -hydroxyacides, les α -cétoacides, les β -cétoacides, les
25 rétinoïdes, les anthralines, les anthranoïdes, les peroxydes, le minoxidil, les sels de lithium, les antimétabolites, la vitamine D et ses dérivés, les sels d'aluminium, les tensioactifs, les agents réducteurs, les agents oxydants, les bases fortes, les
acides forts.
- 30 6. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que la composition contient au moins un agent choisi parmi les agents antibactériens, antiparasitaires, antifongiques, anti-inflammatoires,

antiprurigineux, anesthésiques, antiviraux, kératolytiques, anti-radicaux libres, antiséborrhéiques, antipelliculaires, antiacnéiques et/ou les agents modulant la différenciation t/ou la prolifération et/ou la pigmentation cutanée.

- 5 7. Utilisation de la capsazépine dans ou pour la fabrication d'une composition topique contenant un milieu cosmétiquement et/ou dermatologiquement acceptable, pour prévenir et/ou lutter contre les douleurs cutanées notamment de l'être humain.
- 10 8. Utilisation de la capsazépine dans ou pour la fabrication d'une composition topique contenant un milieu cosmétiquement et/ou dermatologiquement acceptable, pour prévenir et/ou lutter contre les irritations cutanées et/ou oculaires, les érythèmes, les prurits, les sensations d'échauffement et/ou de dysesthésie de la peau, des yeux ou des muqueuses notamment de l'être
15 humain.
9. Utilisation de la capsazépine dans ou pour la fabrication d'une composition topique pour prévenir et/ou lutter contre les symptômes liés au zona, à l'eczéma, aux peaux ou yeux sensibles, aux maladies prurigineuses, aux prurits, à l'herpès,
20 aux dermatites atopiques ou de contact, aux lichens, aux prurigos, aux piqûres d'insectes, à la rosacée, aux conjonctivites, aux uvéites, notamment chez l'homme.
10. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 7 à 9, caractérisée en
25 ce que la capsazépine est utilisée en une quantité allant de 0,000001 à 5 % en poids par rapport au poids total de la composition.
11. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 7 à 10, caractérisée en
30 ce que la capsazépine est utilisée en une quantité allant de 0,0001 à 0,5 % en poids par rapport au poids total de la composition.

12. Utilisation de la capsazépine en tant qu'agent anti-irritant dans ou pour la fabrication d'une composition topique contenant un milieu cosmétiquement et/ou dermatologiquement acceptable.
- 5 13. Procédé de traitement cosmétique, caractérisé en ce que l'on applique sur la peau, les yeux, les cheveux et/ou les muqueuses de l'être humain une composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 6.
- 10 14. Procédé selon la revendication 13, caractérisé en ce que la capsazépine est utilisé en une quantité allant de 0,000001 à 5 % en poids par rapport au poids total de la composition.
- 15 15. Procédé selon la revendication 13 ou 14, caractérisé en ce que la capsazépine est utilisée en une quantité allant de 0,0001 à 0,5 % en poids par rapport au poids total de la composition.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Appl. No.
PCT/FR 96/01592

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 A61K31/55 A61K7/48

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	BR. J. PHARMACOL., vol. 107, no. 2, 1992, pages 329-333, XP000576708 M.N. PERKINS: "Capsazepine reversal of the antinociceptive action of capsaicin in vivo." see the whole document -----	1-15

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☐ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

10 January 1997

Date of mailing of the international search report

24.01.97

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Orviz Diaz, P

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Des ^{de} Internationale No
PCT/FR 96/01592

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 6 A61K31/55 A61K7/48

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)
CIB 6 A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	BR. J. PHARMACOL., vol. 107, no. 2, 1992, pages 329-333, XP000576708 M.N. PERKINS: "Capsazepine reversal of the antinociceptive action of capsaicin in vivo." voir le document en entier -----	1-15

☐ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☐ Les documents de familles de brevets sont indiqués en abrégé

* Catégories spéciales de documents cités:

- "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- "I" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- "T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- "X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- "Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- "Z" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

10 Janvier 1997

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

24.01.97

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tél. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Orviz Diaz, P